

製造販売後データベース調査に対する 信頼性確保の課題検討

日本製薬工業協会医薬品評価委員会・ファーマコビジランス部会

継続課題対応チーム6

2022 年 4 月作成

内容

1	はじめに	1
2	本書作成の目的及び検討方法	2
3	検討内容	4
3.1	DIA シンポジウムにおけるパネルディスカッション	4
3.2	データフロー実態調査	5
3.3	信頼性 QA 通知 Q&A8 の課題抽出	6
4	DB 調査の信頼性保証アンケートについて	9
4.1	アンケートの背景及び概要	9
4.2	アンケート結果及びその考察	9
5	検討結果を踏まえた考察・提案	17
5.1	信頼性保証効率化の提案	17
5.2	DB 事業者等との協業の提案	17
6	おわりに	20

1 はじめに

2018 年 4 月の GPSP 省令の改正（「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令（平成 29 年 10 月 26 日付 厚生労働省令第 116 号）」）施行から 3 年が経過し、製造販売後データベース調査（以下、DB 調査）が一定の割合で計画されてきており、科学的なアプローチに基づく医薬品の安全性を監視する環境が整いつつあります。

DB 調査に対する信頼性確保に関しては、「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について（平成 30 年 2 月 21 日付 薬生薬審発 0221 第 1 号）」（以下、信頼性通知 <https://www.pmda.go.jp/files/000223003.pdf>）及び「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に係る質疑応答集（Q&A）について（令和元年 6 月 19 日付 事務連絡）」（以下、信頼性 QA 通知 <https://www.pmda.go.jp/files/000230134.pdf>）が発出されました。また、利用予定の DB の概要・データフロー等の情報整理の一環として PMDA が実施した DB 調査に関するアンケート調査において、上記の通知の中で分かりにくいとの回答が最も多かったのは信頼性 QA 通知 Q&A8 の考え方でした。PMDA はその考え方を協力企業との意見交換会を経て整理し、説明会やシンポジウム等を通じて説明しています。それにもかかわらず、製薬企業の目線では、上記 PMDA との意見交換の機会を経ても、未だ信頼性確保に関する不明瞭な点や解決すべき課題があります。

この状況に鑑み、PV 部会継続課題対応チーム 6（KT-6：薬剤疫学に基づく DB 調査・比較調査に関する課題対応）Team2 では、薬剤疫学に基づく DB 調査の企画・実施における運用上の問題点として、信頼性確保の課題を把握・整理し必要なアクションを明確にすることを目的とした活動を行い、その成果として本書をまとめました。

本書が PMDA と製薬企業の間での信頼性確保に関する十分なディスカッションに役立てられ、最終的には患者さんのために資する質の高い安全性監視活動そして医薬品リスク管理計画を立案する際の一助となりましたら幸いです。

なお、製造販売後の安全性監視活動のベストプラクティスは常に進化していくものです。つまり、本書は限られた事例に基づいた検討であること、そして既に最新の情報ではない可能性があることに、予めご留意ください。

2 本書作成の目的及び検討方法

本書を作成した目的及び作成にあたっての検討方法を以下に示します。

【目的】

薬剤疫学に基づく DB 調査の企画・実施における運用上の問題点として、DB 調査の信頼性を確保するための不明点及び課題を整理検討し、提案を行う。

【検討方法】

以下を実施し、DB 調査の信頼性を確保するための不明点及び課題を整理した。

- DIA シンポジウムのディスカッション整理
- データフロー実態調査
- 信頼性 QA 通知（特に Q&A8）の課題抽出

さらに、上記の検討結果を踏まえて、各製薬企業の考え方の把握、懸念事項及び今後の課題等の抽出するため、DB 調査の信頼性保証に関するアンケートを実施した。

なお、信頼性 QA 通知 Q&A8 を次頁に示します。

Q 8 :

信頼性通知 3. (2) アにおいて、申請者は、DB事業者が医療データを情報源から収集する際に医療データが正しく取り込まれたことを確認する方法を確認することとされているが、医療情報データベースが、情報源の事業者又はDB事業者がデータの二次利用を目的として情報源の医療情報を伝送等により収集し構築したものである場合に留意すべき点はなにか。

A 8 :

情報源において電子カルテ等に入力された医療データ（元データ）と、医療情報データベースに取り込まれた医療データについて、内容や件数の整合性の観点から、DB事業者によって適切に検証作業が行われていることを確認すること。なお、情報源の事業者によって適切に検証作業が行われている場合には、その検証をもってDB事業者自らの検証の代替とすることも可能であるが、その場合には、申請者はDB事業者が情報源の事業者による検証の方法、結果等を確認していることを確認し、その記録を残す必要がある。

検証作業は、必ずしも元データとデータベースに取り込まれた医療データの完全な一致を確認することを求めているものではない。しかし、元データがデータベースに正しく取り込まれたことが確認されている範囲や、正しく取り込まれたことが確認されていない場合の原因や影響範囲が情報源の事業者又はDB事業者によって評価されている必要があり、申請者はその適切性を確認する必要がある。

なお、申請者は、元データがデータベースに正しく取り込まれたことの検証について、以下のような点に留意しながら、その作業手順及び記録を確認すること。

- 手順書等でプロセスが明確化され、そのプロセスにより得られた検証結果が適切に記録され、保存されていること
- 仮想的に作成したサンプルデータではなく、情報源の各事業者が保有する一定期間の実データ（情報源において実際の診療等の目的で入力・取得された元データ）に基づき一致性が検証されていること
- 情報源における電子カルテ等の運用方法や部門システム（例えば、病院情報システム内で接続される医事会計システム、臨床検査部門の業務システム）等が変更される場合があるので、構築初期の段階だけでなく定期的に継続性をもって実施されていること（信頼性通知 3. (2) ウ及び Q 9 を参照）

3 検討内容

3.1 DIA シンポジウムにおけるパネルディスカッション

2020 年 11 月 8 日（日）～ 10 日（火）に開催された第 17 回 DIA 日本年会にて、製薬協より「製造販売後データベース調査の信頼性保証を考える」というセッションにて発表しました。100 名以上に聴講いただく中で、「製造販売後データベース調査の信頼性保証を考える－製薬企業の視点から－」についての発表と、PMDA・データベース事業者（以下、DB 事業者）であるメディカルデータビジョン株式会社（以下、MDV 社）を交えたパネルディスカッションを行いました。

以下に、当該セッションの抄録と URL を示します。

LS19 Track 3 9:00-10:00

製造販売後データベース調査の信頼性保証を考える

関連領域: RA、CP
レベル: 初級
言語: 日本語のみ

座長

MSD株式会社
宮崎 真

リアルワールドデータの1つである“医療情報データベース”を活用した調査がGPS省令上規定された。これは規制的文脈においては再審査申請資料の1つとして活用可能であることを意味する。

一方で、その信頼性保証については、関連通知が示されているものの、それらの厳密な解釈において、各データベースが適合しているものか否か判断することは未だに難しいとの声もある。

本シンポジウムでは、承認申請へのリアルワールドデータ活用を見据えながらも、眼前の課題である製造販売後データベース調査の信頼性保証について、産・官あるいはデータベースベンダーの視点から現状・考えを共有いただくと共に、その解決に向けた道筋を考えていきたい。

製造販売後データベース調査の動向－信頼性保証の考え方－

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
松田 達弥

製造販売後データベース調査の信頼性保証を考える－製薬企業の視点から－

日本製薬工業協会
濱野 仁志

MDV社の信頼性保証への取組

メディカルデータビジョン株式会社
中村 正樹

パネルディスカッション

本セッションの講演者、並びに

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
山口 光峰

<https://www.diaglobal.org/Tools/Content.aspx?type=eopdf&file=%2fproductfiles%2f8777771%2f20303%2Epdf>

製薬協からの発表内容は、以下のようなものでした。

- MID-NET に限らず製造販売後 DB 調査で用いる医療情報データベース（以下、医療情報 DB）の信頼性は重要であり、信頼性が保証されたデータでないと結果を評価できない。
- 医療情報 DB は調査以外の目的で DB 事業者が作成するものであるため、データを正しく理解している DB 事業者に信頼性を担保いただきたい。
- 複数の企業が同じ医療情報 DB を使う場合は信頼性の確認は 1 回で良いとする等の効率化を提案したい。共通化できる部分に関しての議論を進めるべきである。

パネルディスカッションでなされた意見交換内容は、以下のようなものでした。

- 信頼性保証効率化の提案については PMDA から前向きな考えが示された。
- PMDA より、医療情報 DB に関する、レジストリ信頼性調査相談に相当する枠組

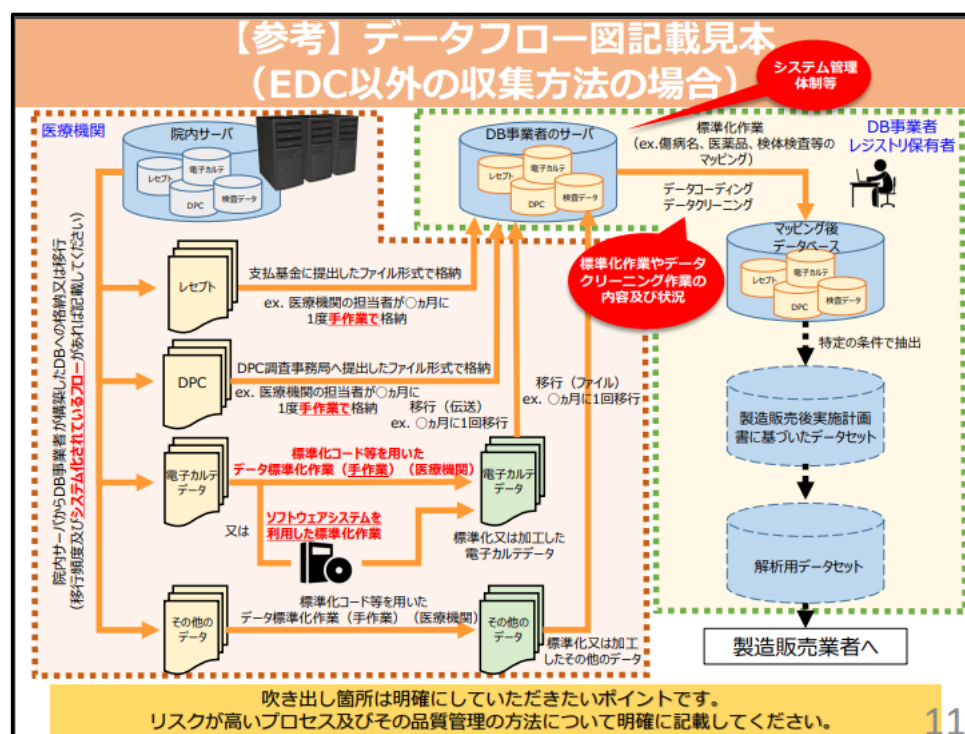
み設置（医薬品データベース信頼性調査相談；製薬企業対象）について説明された。

- MDV 社では社内手順書等の準備を進めており、各製薬企業に対し MDV への要望に関する統一見解を示すことをリクエストされた。
- 信頼性 QA 通知 Q&A8 について、電子カルテに入力されたデータ以外に元データとみなせる場合として「国の様式で出力されたファイルは元データとできる」ことが提示された。

3.2 データフロー実態調査

2020 年 11 月 8 日（日）～ 10 日（火）に開催された第 17 回 DIA 日本年会及び 2020 年 11 月 16 日に開催された医薬品医療機器等法改正（添付文書電子化等）説明会にて、PMDA は協力企業との意見交換会を経て整理されたデータフロー（現時点で想定される主なデータ収集経路）を提示し、以降の説明会やシンポジウム等でも同様に説明しています。

また、PMDA の HP では、医薬品・再生医療等製品のレジストリ及びデータベースの信頼性に関する事前面談及び対面助言の実施にあたり参考とする資料として、「医薬品／再生医療等製品のレジストリ及びデータベースの信頼性に関する対面助言の円滑な実施に関する補足説明資料」（<https://www.pmda.go.jp/files/000243461.pdf>）が掲載されており、その中で、参考資料としてデータフロー図の記載見本が示されています。



そこで「現時点で想定される主なデータ収集経路」の実態調査として、民間の DB 事業者にもデータフロー図の情報を提供していただきました。

DB 調査では、利用する DB が調査の目的を十分に果たしうるものであるかを確認することが必要であり、信頼性調査相談では、その説明資料としてデータフロー図の提示が必要となります。データフロー図は、以下の点が明確になっていることが重要と考えられ、提供いただいた民間の DB 事業者のデータフロー図においても、この点について考慮されていることを確認しました。

- データ種別（電子カルテ、レセプト、検査データ等）毎に各プロセスが把握できること
- プロセスとしては、システム化されたプロセス（データ移行、匿名化、データ構造化、コード標準化等）及び手作業のプロセスが網羅されていること

また、プロセス毎に DB 事業者の検証内容、実施状況、実施頻度、定期的な作業記録等を確認することが重要と考えられます。適切に検証作業が行われていることを確認する際に検討すべき内容の 1 つとして、信頼性 QA 通知 Q&A8 における課題を取り上げて次章で検討しました。

3.3 信頼性 QA 通知 Q&A8 の課題抽出

信頼性 QA 通知 Q&A8 については、PMDA が実施した DB 調査に関するアンケート調査（2020 年 4 月）において、信頼性通知の中で分かりにくいとの回答が最も多く、PMDA は信頼性 QA 通知 Q&A8 に対応するための考え方を整理するにあたり、協力企業との意見交換会を実施しています（2020 年 9 月 & 2020 年 10 月）。この意見交換会を経て、PMDA は医療機関から DB 事業者が保有する DB にデータが移行するまでの過程を対象として、データ種別毎にデータ収集経路及び特徴について信頼性 QA 通知 Q&A8 の考え方と照らし合わせて DB 事業者が実施すべき検証作業や規定される元データの考え方を整理し、その内容を説明会やシンポジウム等を通じて説明しています。

KT-6 Team2 では、3.1・3.2 及び上記の説明会やシンポジウムでの説明内容を踏まえ、信頼性 QA 通知 Q&A8 の考え方に関する不明瞭な点や解決すべき課題を更に抽出するため、上記の PMDA との意見交換会に参加した協力企業から、更なる不明瞭な点・解決すべき課題についての見解を確認する目的で、製薬協とこれらの協力企業との意見交換会を開催しました（2021 年 2 月）。

以下に意見交換会にて提示された意見を整理しました。これらの意見は意見交換会の前に KT-6 で抽出された不明瞭な点や解決すべき課題と同様であり、引き続き製薬協でも検討すべきと考えました。

No.	課題	
1	製薬協の活動として取り扱う信頼性保証の課題・データ・内容をもっと明確にする	- 各 DB 事業者で信頼性保証の説明内容は大きく異なる - 調査内容や使用する可能性のある DB を具体的にしたうえで足りない点を解決していく必要があるため、具体事例がないと話を進めるのが難しい - Q&A8 の他、Q&A12 も検討が必要
2	PMDA と交渉するにあたり、DB 事業者との信頼関係を構築する必要がある	- 詳細に踏み込みすぎると DB 事業者のノウハウに触れてしまうため、論点を明確にし、製薬企業と DB 事業者との共通認識として持てると良い - PMDA の MID-NET とは別部署で DB 活用推進を掲げている信頼性保証部の方にも意見をいただくと良い - DB 事業者向けの信頼性相談枠を活用してもらえるとう良い
3	PMDA の考え・見解をもっと把握する	- PMDA が実施した説明会（薬機法改正説明会、DIA、GPSP 説明会、DB 調査管理シート説明会）での Q&A を公開（共有）してもらえるように交渉する - PMDA が DB 毎にどのような信頼性保証の課題を考えているか確認する
4	「データ種別の特徴及び考え方」に関して、PMDA は電子カルテデータを用いた製造販売後調査の信頼性保証について、「都度相談するように」としている（以下 2 つの考え方があり、それぞれ課題がある） 1) PMDA に電子カルテデータの信頼性を確認するプロセスを示してもらい、それに倣う（例：MID-NET の事例を示してもらう） 2) 製薬企業と DB 事業者で、PMDA に電子カルテデータのうちの情報をどのような流れで入手しているか説明する	PMDA は個別の医療機関における電子カルテデータの流れを把握していないため、電子カルテデータのうちのデータをどのように入手して使用するかを明確に示さないと判断できない（PMDA は「事例が集まったら共有する」とのこと） 1)について MID-NET の信頼性保証と同等の基準に対応できない DB 事業者が出てくる/PMDA が一度基準を示すことで、その条件を変更することが困難になる危険性がある 2)について 各製薬企業と DB 事業者が PMDA と都度相談することになり、公開できないノウハウなども含まれるため、信頼性についての対応内容が製薬・DB 事業者業界に共有され効率化されるまでにさらに時間がかかる
5	「データ種別の特徴及び考え方」に関して、電子カルテデータの「医療機関における運用状況を確認し」で確認すべきことはどのようなものか？	

No.	課題	
6	「実データに基づく一致性の検証」ができていることを、各 DB 事業者はどのように説明できるか？	・「実データ」の定義は「データ種別の特徴及び考え方」の「元データ」と考えてよいと思われる ・匿名加工ツールが入った時点で「元データ」でなくなる点に注意する
7	「手作業」で対応する「DB 事業者による定期的な作業記録等」の「定期的」の頻度・幅はどのくらいか？	

4 DB 調査の信頼性保証アンケートについて

4.1 アンケートの背景及び概要

【背景】

DB 調査に対する信頼性確保に関して、信頼性通知及び信頼性 QA 通知が発出されていますが、発出から間もないことから、DB 調査の信頼性確保における PMDA との信頼性保証相談に関する方針、実施状況、相談（予定）内容等について、各製薬企業の考え方の把握、懸念事項及び今後の課題等の抽出を目的としてアンケートを実施しました。

【概要】

実施方法：KT-6 及び PV 部会継続課題対応チーム 3（KT-3：再審査・再評価制度、信頼性保証に関する課題対応）の参画企業を対象にアンケートを実施

実施期間：2021 年 5 月 31 日 ～ 7 月 23 日

参加製薬企業数：32 社

製品数：38 製品

4.2 アンケート結果及びその考察

アンケート集計結果は、別添「信頼性相談に関するアンケート結果まとめ」（2022 年 1 月 5 日）に示します。主要な結果及びその考察について以下に記載します。

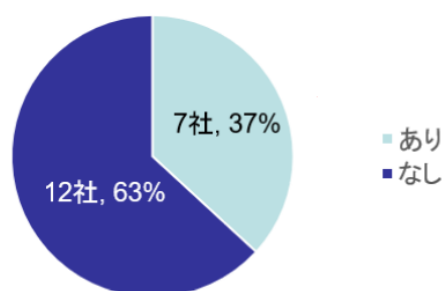
4.2.1 信頼性保証についての PMDA 相談について（別添資料 P.3-4）

「PMDA に信頼性保証に関する相談を実施したことがありますか？」という設問に対し「③ 相談したこともなく、相談する予定・計画もない」という回答が半数を占めることが明らかとなりました。

1. 信頼性保証に関するPMDAとの相談経験

PMDAに信頼性保証に関する相談を実施したことがありますか？	回答数 32社38回答
① 相談したことがある	4
② 相談したことはないが、相談する予定・計画がある	15
③ 相談したこともなく、相談する予定・計画もない	19

PMDAとの信頼性相談予定・計画のないDB調査の計画有無
(承認申請中を含む) 19社19回答



3

その「③ 相談したこともなく、相談する予定・計画もない」と回答した企業にDB調査の計画有無（承認申請中を含む）を質問したところ、およそ3割が「DB調査の計画が有る」と回答されました。これは検討チームでは予想していなかった回答でしたが、少なくない割合でそのような対応をしている企業が存在することが示されたことから、「相談する予定・計画はないが、DB調査の計画が有る」企業に「PMDAとの信頼性相談をしない理由」を質問したところ、以下のような回答でした。

- 「信頼性通知・DB調査管理シートに基づく確認において特に疑問点や懸念がなく相談事項もない」
- 「利用予定のDBはmajorなものなので相談事項がない」
- 「PMDAとの疫学調査事前面談を受け、疫学調査計画相談時にデータチェック・データクリーニングを行わない理由について資料を提出するよう指示をうけた」
- 「PMDAから逐次情報が得られているため、今のところ相談するまでに至っていない」

上記の通り、DB調査管理シートや疫学調査事前面談などを通じ、先行して検討を進めていた企業は信頼性通知・DB調査管理シートに基づく確認などを通じて疑問点や懸念を解消したりPMDAから逐次情報が得られたりしているため、相談する必要性を感じていないことが伺えました。

4.2.2 信頼性保証についての PMDA 相談する枠組みと相談タイミング及びその理由について（別添資料 P.6-10）

どの相談枠を利用しましたか、もしくは利用する予定・計画ですか？（設問 3：別添資料 P. 6）に対し、ほとんどの企業が「③ 信頼性調査相談の事前面談」又は「④ 信頼性調査相談の本相談」と回答しており、PMDA と信頼性保証に関する相談を実施又は予定している企業の多くは、2020 年 12 月に設置された医薬品データベース信頼性調査相談の枠組みを利用又は利用する予定であることが伺えました。

3. 信頼性保証に関するPMDAとの相談枠



どの相談枠を利用しましたか、もしくは利用する予定・計画ですか？（複数回答可）	回答数 14社19回答
① 事前面談	7
② 疫学調査計画相談の中で信頼性保証について相談	1
③ 信頼性調査相談の事前面談	12
④ 信頼性調査相談の本相談	14
⑤ 信頼性調査相談の追加相談	1
⑥ その他（併せて詳細を記載ください）	0

6

また、相談のタイミングについては、相談経験の有無に関係なく、ほとんどの企業が「承認後、調査開始前」に実施又は予定していることが伺えました（設問 4：別添資料 P.7）。

4. 相談した/相談予定・計画のタイミング



相談した、もしくは相談する 予定・計画のタイミングを教えてください。(複数回答可)	相談経験あり	相談経験なし	合計 14社19回答
① 申請前	0	1	1
② 申請後、承認前	1	1	2
③ 承認後、調査開始前	3	12	15
④ その他※	0	2	2

※:「④ その他」の詳細

- ・ 承認後、調査開始後
- ・ DB調査管理シートが作成中なので、様式が最終化された時点で、事前相談の実施を検討

7

相談の理由については、「① データベースの信頼性担保の考え方に対して助言を求めるため」と回答した企業がほとんどであり、「② 疫学計画相談の中で、PMDA から相談するように指示があったため」の回答は 4 回答のみでしたが、これは、疫学計画相談の実施に至っていない企業が多く含まれる可能性も影響として考えられます。

なお、「① データベースの信頼性担保の考え方に対して助言を求めるため」の詳細として、以下の回答があり、現時点において、使用予定のレジストリ、DB あるいはデータ収集方法が DB 調査で使用された前例がないため確認が必要と考えているケースや、具体的なデータベースの信頼性担保の考え方が明確でないため確認が必要と感じていることが伺えました。

- 社内で初めての DB 調査であり、再審査申請を見据えて PMDA の信頼性担保の具体的な考えを確認するため。
- 使用予定のレジストリが PMS に使用された前例がないため、その信頼性確認のため。
- 弊社で初めて使用する DB であり、DB 業者にデータベースの信頼性担保の手順等を確認した後、当局の考え方を確認したい事項がある可能性があるため。
- 初めて製造販売後 DB 調査を実施することになるので、パートナーとなる DB 事業者・CRO も含めアセットとして残しておきたい。
- PMDA の考える信頼性保証の範囲を明確にしたいため。GPSP 下で求められる DB の信頼性保証に必要な要件・必要な対応を確認するため。

- 該当となる申請品目における追加の PvP の調査デザインが複雑で、データ収集方法も前例のない特異的な方法のため。
- 合格点が明確に示されていないため。

4.2.3 信頼性保証相談した（する予定）のデータの種別及びその内容（別添資料 P.13-14）

「相談した、もしくは相談する予定・計画のデータ種別を教えてください。（複数回答可）」という設問に対し、14社から19回答がありました（1社が複数製品について複数のデータ種別を相談した、もしくは予定・計画のため合計回答数は19を超えています）。

データ種別はレセプトデータ、DPC データが14回答と最も多く、次いで電子カルテ等データのうち臨床検査値が10回答、電子カルテ等データのうち臨床検査値以外が3回答でした。その他としてレジストリデータも含まれていましたが、レジストリデータではデータベースとは異なる「医薬品／再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談」での対応になると考えられます。

レセプトデータ、DPC データについては、半数以上の製品で信頼性相談を実施もしくは計画されていることが分かりました。また、複数製品の DB 調査を予定している企業では、1製品目では、使用予定のデータ種別すべての信頼性相談を実施するが、2製品目からはレセプト、DPC データの信頼性相談を省略し、電子カルテ等データの相談のみを予定している企業もありました。

9. 信頼性相談予定・計画のデータ種別



相談した、もしくは相談する予定・計画のデータ種別	回答数 14社19回答	備考
レセプトデータ、DPCデータ	14	—
電子カルテ等データのうち、臨床検査値	10	—
電子カルテ等データのうち、臨床検査値以外	3	—
その他 (フリーテキスト)	4	下記回答の各1件 ・ 未定 ・ PHR ・ レジストリ ・ 学会主導のレジストリーデータ

DBとレジストリとは信頼性相談の枠が異なるため、区別が必要

13

PMDA との相談内容について、「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」の「(別添) 申請者が確認すべき DB 事業者の医療情報

データベースに係る手順書等」の項目のうち、該当するものを教えてください。(複数回答可) という設問に対し、14社19回答がありました。合計回答数として78回答あり、1社で複数の手順書を相談した、もしくは予定であることがわかりました。

相談内容としては、⑥ 情報源から収集した医療データの品質管理に関する規程(医療データが医療情報データベースに正しく取り込まれたことの検証を含む)が12回答と最も多く、ほとんどの製品で品質管理の規定についての手順書の相談を実施した、もしくは実施予定であることがわかりました。この結果は、3.3のPMDAとの意見交換会に参加した協力企業との意見交換会における、信頼性QA通知Q&A8(医療データの品質管理)がわかりにくいという結果と一致していました。具体的な相談内容としては、「データの品質管理についてPMDAの見解を確認した」、「データの品質管理の方法について」でした。次いで、① 構築・管理に関する規程が10回答あり、「DB事業者のサーバーへのデータ移行プロセス」について相談されていました。他には、⑧ 品質管理に関する計画・確認結果の報告に関する規程が9回答、② データクリーニングに関する基準・手順、③ コード化に関する基準・手順がそれぞれ8回答でした。

相談内容は、概ねPMDAの見解を確認した企業の考え方で差支えないか等であり、双方の考え方をはじめに共有しコンセンサスを得るような目的があったのではないかと考えられました。

10. 信頼性保証に関するPMDAとの相談内容



相談内容について、以下の「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」の「(別添)申請者が確認すべきDB事業者の医療情報データベースに係る手順書等」の項目のうち、該当するものを教えてください。(複数回答可)	回答数 14社19回答
① 構築・管理に関する規程	10
② データクリーニングに関する基準・手順	8
③ コード化に関する基準・手順	8
④ セキュリティに関する規程・手順	3
⑤ データバックアップ及びリカバリーに関する規程・手順	3
⑥ 情報源から収集した医療データの品質管理に関する規程(医療データが医療情報データベースに正しく取り込まれたことの検証を含む)	12
⑦ 解析用データセット又は解析結果の作成が適切に実施されているかを検証するための規程	5
⑧ 品質管理に関する計画・確認結果の報告に関する規程	9
⑨ 品質保証に関する規程	7
⑩ 再審査等の申請資料の作成に関連した記録の保存に関する規程	2
⑪ 構築・管理に関わる者への教育訓練に関する規程	3
⑫ その他(未定・検討中:6、ユーザー管理:1、未回答:1)	8

参考: 医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について(<https://www.pmda.go.jp/files/000223003.pdf>)

14

4.2.4 信頼性保証について PMDA/DB 事業者に期待したいこと（別添資料 P.18-21）

「データベースの信頼性担保の観点において PMDA に期待したい内容について、記載をお願いいたします（フリーテキスト）」を質問した結果、回答内容から以下の区分に分類することができました（9 社 12 回答）。

- DB ベンダーとのコミュニケーションについて
（回答例：PMDA が DB ベンダーと直接コミュニケーションをとり、DB ベンダーが所有する DB に対する理解を深めてほしい）
- 同じ DB ベンダーへの信頼性確認効率化・支援
（回答例：DB 事業者や製薬企業にあまりに高い信頼性担保のハードルを課し・負担を求めるだけではなく、DB 事業者や製薬企業が DB 調査を実施できるよう一緒に課題解決・効率化に取り組んでほしい）
- 事例公開
（回答例：製品毎ではなく、DB 業者単位で評価結果を公開して欲しい）
- PMDA の考え方発信
（回答例：相談・回答内容の事例を一般化して公開又は紹介（講演会等）をして欲しい）
- 先行企業へのサポート
（回答例：先手を打って前向きな検討をしているメーカーへの建設的なサポートをしてほしい）

上記の通り、PMDA に期待する内容が幅広く、特に情報公開や支援といったことを求めていることから、製薬企業としては限られた情報をもとに、DB 調査を進めている状況が伺えたので、基準、事例の公開など PMDA には今後も積極的な情報発信を望みたいと考えます。

また、「データベースの信頼性担保の観点において DB 業者に期待したい内容について、記載をお願いいたします。（フリーテキスト）」を質問した結果、回答内容から以下の区分に分類することができました（9 社 9 回答）。

- 最新情報の公開
（回答例：DB 調査での活用可能性をアピールされている DB 事業者には、PMDA との信頼性保証相談において可能な支援内容をできるだけ公開してほしい）
- GxP に対する自主的・積極的な関与
（回答例：GxP に対する知識向上、及び GxP 下で求められる品質管理レベルを理解した上で、必要な対応を自主的に対応してほしい。PMDA への相談枠を利用して、DB ベンダーの責任において、DB 信頼性担保を対応してほしい）

- DB 事業者間の情報共有
(回答例：DB 事業者間で学びを共有したうえで協働し、GPSP 信頼性保証を外部へ説明できる用に、同じ format、記載レベルを合わせてあらかじめ資料として準備しておいてほしい)
- DB 調査管理シートの提供・説明
(回答例：DB 調査管理シートの運用開始に向けて、いつでも DB 調査管理シートの最新版をメーカーに提供・説明いただけるよう準備してほしい)

上記の通り、DB 事業者に対しても積極的な関与、情報共有を求めており、PMDA へ期待したい内容と同様に企業側の DB 調査に関する情報が限られている状況が伺えました。DB 事業者においても自主的に DB の信頼性担保を進め、情報共有も進めて頂くことが期待されます。

5 検討結果を踏まえた考察・提案

5.1 信頼性保証効率化の提案

3.1 で述べた通り、製薬協 PV 部会としては複数の企業が同じ医療情報 DB を使う場合、DB 調査の内容等で変わることのない共通のプロセスや DB 仕様のうち、既に確認済みの内容であり、その後変更されていない部分の信頼性の確認は 1 回で良いとする等の効率化を提案したいと考えています。パネルディスカッションでも前向きな考えが示されており、共通化できる部分に関しての議論を進めるべきであると考えます。

5.2 DB 事業者等との協業の提案

3.3 及び 4.2.3 で述べた通り、信頼性 QA 通知 Q&A8 についてはまだ解決すべき課題が残っています。その解決にあたり、以下 2 点を特に重要なアクションと考えました。

1. 協業して課題解決にあたるために、DB 事業者との信頼関係の構築・意識合わせを進めていくこと
2. 特に電子カルテデータを利用した医療情報 DB における信頼性の課題を網羅的に整理すること

1 について、製薬企業より DB 事業者のほうが医療情報 DB に距離的に近くにいることから、DB 事業者との協業が解決のために必要であると考えます。今後、DB 調査の際に、PMDA に「現時点で想定される主なデータ収集経路」や「データ種別の特徴及び考え方」に沿った丁寧な説明ができるようにするために、事前に DB 事業者と製薬企業間で、信頼性保証の課題に対する共通認識を持つておくことが必要と考えます。またこの前段として、各製薬企業が DB 事業者への要望について統一見解を示すことも必要と考えます。

2 について、電子カルテデータについては PMDA も「データ種別の特徴及び考え方」において個別に取り扱うこととしています。そのため、特に電子カルテデータの課題検討を具体的に進めるには、DB 事業者等との協業により、基となる各医療機関・各電子カルテの内容を考慮し、電子カルテデータの課題をさらに具体化する必要があることが想定されます。本資料においては具体的な課題検討に踏み込む前提として、課題を網羅的に整理しました。

電子カルテデータを利用した DB における信頼性の課題整理

No.	課題	背景
1	電子カルテデータの内容や電子カルテデータを用いた具体的な調査内容をイメージできていない	電子カルテデータを利用した経験や、電子カルテデータの信頼性について PMDA や DB 事業者と相談した経験のある企業は、現時点では限られており、経験値が業界で共有されていない
2	「データ種別の特徴及び考え方」に関して、PMDA は電子カルテデータを用いた DB 調査の信頼性保証について、「都度相談するように」としている (PMDA は「事例が集まったら共有する」と述べている) <具体的な課題> 電子カルテデータの「医療機関における運用状況を確認し」で具体的に確認すべきこと - 医療機関のデータ (DPC、カルテデータ等) を DB 事業者のサーバーに格納する作業を手動で対応する「手作業のプロセス」の状況把握で求められている「DB 事業者による定期的な作業記録等の確認」の「定期的」と判断できる頻度・幅 - 信頼性 QA 通知 Q&A8 で求められている「実データに基づく一致性の検証」を、利用する DB のデータフローにおけるどの時点のデータとどの時点のデータで判断すればよいのか	- PMDA は個別の医療機関における電子カルテデータの流れを把握してはいないため、電子カルテデータのうちのデータをどのように入手して使用するかを明確に示さないと判断できない - 電子カルテデータに限らず、DB 一般にもいえる課題
3	「電子カルテ等に入力されたデータ」そのものが信頼性 QA 通知 Q&A8 における「データ種別の特徴及び考え方」の「元データ」として規定されており、「実データに基づく一致性の検証」ができていないことの説明のハードルが高い	- 電子カルテには「国の様式」が存在しない - 匿名加工ツールが入った時点で「元データ」でなくなる

なお、「DB 調査管理ツール」に関する通知が 2021 年 11 月 11 日に発出され、「DB 調査管理ツール」Ver1.0 が機構 HP に掲載されました。

- 医薬品及び再生医療等製品の適合性調査における DB 調査管理ツールを用いた製造販売後データベース調査の実施状況の確認方法について
(令和 3 年 11 月 11 日付け薬機審長発第 1111002 号独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査センター長通知)
<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/reexam-reeval/0004.html>
- DB 調査管理ツール (Ver.1.0)
<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/reexam-reeval/0005.html>

6 おわりに

本書では製薬企業の目線で、薬剤疫学に基づく DB 調査の企画・実施における運用上の問題点として、信頼性確保の課題を把握・整理しました。

また、信頼性確保の課題を把握・整理し必要なアクションを明確にするための活動を通じ、得られた意見・情報を踏まえ、課題解決のためのアプローチとして信頼性保証効率化・DB 事業者等との協業を提案しました。

今後、本書が PMDA と製薬企業の間での信頼性確保に関する十分なディスカッションや「DB 調査管理ツール」の作成に役立てられ、最終的には患者さんのために資する質の高い安全性監視活動そして医薬品リスク管理計画を立案する際の一助となりましたら幸いです。

【作成担当】

日本製薬工業協会医薬品評価委員会PV部会継続課題対応チーム6（2021年度）メンバー

リーダー	サノフィ株式会社	北郷 次郎
サブリーダー・拡大幹事	グラクソ・スミスクライン株式会社	大竹 理恵
拡大幹事	興和株式会社	郡司 良治
拡大幹事	バイエル薬品株式会社	定月 保就 ※
拡大幹事	エーザイ株式会社	柴田 海
	アストラゼネカ株式会社	大平 珠映 ※
	ノバルティス ファーマ株式会社	牛田 直子
	ヤンセンファーマ株式会社	川又 寛和 ※
	杏林製薬株式会社	土田 尚利
	株式会社三和化学研究所	笠原 考史
	大日本住友製薬株式会社	谷 俊輔
	第一三共株式会社	田邊 裕和
	中外製薬株式会社	由利 謙典
	日本イーライリリー株式会社	塚本 はるな
	日本化薬株式会社	関根 啓子 ※
	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	西村 邦彦
	鳥居薬品株式会社	山田 良一 ※
	ファイザーR&D 合同会株式会社	柴田 篤
	マルホ株式会社	是松 健太
	塩野義製薬株式会社	宮内 秀之
	武田薬品工業株式会社	橋本 三貴子
副部会長	第一三共株式会社	丹羽 新平

※Team2 メンバー

製造販売後データベース調査に対する信頼性確保の課題検討

2022年4月発行

編集

日本製薬工業協会医薬品評価委員会

ファーマコビジランス部会継続課題対応チーム6

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-11（日本橋ライフサイエンスビルディング）